

Kirurško liječenje nekrotizirajuće pneumonije u djece

Kelčec, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:232543>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Kelčec

**Kirurško liječenje nekrotizirajuće pneumonije u
djece**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za kirurgiju pod vodstvom prof. dr. sc. Tomislava Luetića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022. / 2023.

KRATICE

BPF- bronhopleuralna fistula

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija (od engl. Computed Tomography)

DKS – diferencijalna krvna slika

HUS – hemolitičko-uremijski sindrom

IL-1 -interleukin-1

IL-6 – interleukin-6

IV – intravenski

KKS – kompletna krvna slika

LDH – laktat dehidrogenaza

MRSA - meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus (od engl. Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus)

NP – nekrotizirajuća pneumonija

PCR – lančana reakcije polimeraze (od engl. Polymerase chain reaction)

PCV7 – 7-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (od engl. Pneumococcal Conjugate Vaccine)

PCV13 - 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (od engl. Pneumococcal Conjugate Vaccine)

PVL - Panton-Valentine Leukocidin

TNF- α – tumor nekrotizirajući faktor alfa (od engl. Tumor Necrosis Factor-Alpha)

VATS – video asistirana torakoskopska kirurgija (od engl. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery)

WBC – broj leukocita (od engl. White Blood Count)

UZV - ultrazvuk

SADRŽAJ

Sažetak	IV
Summary	V
1. UVOD	1
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	2
2.1 Epidemiologija.....	2
2.2. Etiopatogeneza.....	3
2.2.1. S. Pneumoniae.....	4
2.2.2. S. Aureus.....	4
2.3. Patologija.....	4
2.4. Klinička prezentacija.....	5
2.5. Dijagnostika.....	5
2.5.1. Laboratorijski nalazi.....	6
2.5.2. Mikrobiološka obrada.....	6
2.5.3. Radiološke pretrage.....	7
2.6. Liječenje.....	8
2.6.1. Antimikrobno liječenje.....	8
2.6.2. Kirurško liječenje.....	9
4. ZAHVALE.....	17
5. LITERATURA.....	18
6. ŽIVOTOPIS.....	22

Sažetak

Kirurško liječenje nekrotizirajuće pneumonije u djece

Luka Kelčec

Nekrotizirajuća pneumonija (NP) u djece je teška i po život potencijalno opasna komplikacija izvanbolnički stečenih pneumonija. Obilježava ju razgrađivanje zahvaćenog plućnog parenhima sa nastankom kaviteta uz često prateći empijem i bronhopleuralne fistule. Bolest nastaje zbog čimbenika virulencije uzročnika ili čimbenika sklonosti domaćina. Najčešći izolirani uzročnik u djece je *Streptococcus pneumoniae*, a incidencija joj je u zadnjih dva desetljeća višestruko porasla. Nekrotizirajuća pneumonija se obično razvije u prethodno zdrave djece mlađe od 5 godina. Njena klinička prezentacija ne razlikuje se bitno od nekomplikirane upale pluća. Karakteristično je perzistiranje i pogoršavanje simptoma unatoč antimikrobnom liječenju. Dijagnoza se postavlja slikovnim pretragama prsišta, od kojih se CT pokazao najosjetljivijim.

Iako liječenje NP prvenstveno uključuje terapiju antibioticima, u bolesnika sa kontinuiranim pogoršanjem bolesti uz razvoj parenhimskih komplikacija i neuspjehom konzervativnog liječenja indicirano je kirurško liječenje. Najčešće se koriste resekcije pluća različitog opsega (lobektomije, klinaste resekcije) i dekortikacije pluća uz debridman otečenog parenhima. U tijeku bolesti s razvojem pleuralnog izljeva, empijema, piopneumotoraksa i apscesa često se izvodi drenaža.

Porastom incidencije NP pažnja liječnika usmjerena je na indikacije, vrijeme, vrstu, opsežnost te ishode kirurškog liječenja. Naše spoznaje o liječenju ograničene su izvještajima i rezultatima liječenja individualnih prikaza bolesnika ili manjih grupa bolesnika. Cilj ovog rada je pregled spoznaja o nekrotizirajućoj pneumoniji u djece posebno onoj koja zahtijevaju kirurško liječenje.

Ključne riječi: Nekrotizirajuća pneumonija u djece, Infekcije stečene u zajednici- liječenje, Kirurško liječenje-komplikacija pneumonije u djece

Summary

Surgical Treatment of Necrotizing Pneumonia in Children

Luka Kelčec

Necrotizing pneumonia (NP) in children is a severe and potentially life-threatening complication of community-acquired pneumonia. It is characterized by the breakdown of the affected lung parenchyma with the formation of cavities, often accompanied by empyema and bronchopleural fistulas. The disease is caused by the virulence factor of the causative agent or the host's susceptibility factor. The most common isolated causative agent in children is *Streptococcus pneumoniae*, and its incidence has increased manyfold in the last two decades. Necrotizing pneumonia usually develops in previously healthy children under the age of 5. Its clinical presentation does not differ significantly from uncomplicated pneumonia. Persistence and worsening of symptoms despite antimicrobial treatment is characteristic for NP. The diagnosis is made by imaging tests of the chest, of which CT has proven to be the most accurate.

Although the treatment of NP primarily includes antibiotic therapy, in patients with continuous worsening of the disease with the development of parenchymal complications and failure of conservative treatment, surgical treatment is indicated. Lung resections of various extents (lobectomies, wedge resections) and lung decortications with debridement of the swollen parenchyma are most often used. In disease progression with the development of pleural effusion, empyema, pyopneumothorax and abscess, drainage is often performed.

With the increase in the incidence of NP, the focus of experts is on the indications, time, type, extent and outcomes of surgical treatment. Our knowledge about the treatment is limited by the results of individual case reports and researches on small groups of patients. The aim of this paper is to review knowledge about necrotizing pneumonia in children, especially those that require surgical treatment.

Keywords: Necrotizing pneumonia in children, community-acquired infections – treatment, surgical treatment – complication of pneumonia in children

1. UVOD

Vanbolnički stečena pneumonija je vrlo česta bolest kod odraslih i djece koja zahvaća alveole i donje dišne puteve. Prisutna je u svim dobnim skupinama, a posebno su podložni stariji od 65 godina i djeca mlađa od 5 godina(1). Do upale dolazi zbog odgovora imunosnog sustava na infekciju u kojem dolazi do otekline pluća i produkcije sekreta. Pneumonija se obično prezentira febrilitetom, suhim ili produktivnim kašljem, umorom, dispnejom i bolovima u prsištu, dok su kod djece uz navedene simptome često prisutni i povraćanje, gubitak apetita i povećana podražljivost karakterizirana nemirom i plačem. Prema aktualnim smjernicama liječenje pneumonije prvenstveno uključuje terapiju antibioticima (2), dok komplicirani oblici bolesti ponekad zahtijevaju kiruršku intervenciju. Moguće je učiniti drenažu apscesa, debridman, dekortikaciju i resekcije pluća različitog opsega koristeći otvorenu torakotomiju ili video asistiranu torakoskopsku kirurgiju (VATS).

Nekrotizirajuća pneumonija je teška i potencijalno po život opasna komplikacija izvanbolnički stečene pneumonije. Najčešći uzročnik u djece je *Streptococcus pneumoniae*, a obično zahvaća prethodno zdravu djecu mlađu od 5 godina. Bilježi se porast incidencije koja danas iznosi 5-15/100 000. Karakterizira ju brza progresija nekroze plućnog parenhima i kavitacija, što dovodi do značajnog morbiditeta i mortaliteta. Na dijagnozu nekrotizirajuće pneumonije potrebno je posumnjati kod perzistiranja i pogoršanja simptoma pneumonije unatoč provedenom antimikrobnom liječenju. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je kontrastni CT (3).

Nekrotizirajuća pneumonija predstavlja izazov u liječenju zbog brzog razvoja nekroze pluća i rizika od napredovanja komplikacija kao što su apsces pluća, empijem i bronhopleuralne fistule. S obzirom da nekrotično tkivo pruža povoljan okoliš za daljnji razvoj infekcije, a hipoperfuzija zahvaćenog tkiva onemogućava dolazak antibiotika na ciljano mjesto, jasno je kako se kirurško uklanjanje pogođenog tkiva u takvim slučajevima nameće kao jedina preostala opcija (4).

Ovaj rad pruža sistematizirani pregled načina kirurškog liječenja koji se koriste u liječenju nekrotizirajuće pneumonije u djece, njihove ishode i aktualne dokaze koji podupiru njihovu upotrebu.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

2.1 Epidemiologija

Pneumonija je jedna od najzastupljenijih bolesti u svijetu s incidencijom od 151 milijun novih slučajeva godišnje, od kojih 11-20 milijuna (7-13%) zahtijeva bolničko liječenje. Prisutna je u svim dobnim skupinama, ali najviše su pogođene rubne skupine, odnosno stariji od 65 godina i djeca mlađa od 5 godina. Vodeći je uzrok smrtnosti kod djece te je odgovorna za 28-34% smrti u mlađih od 5 godina (5). Kao takva predstavlja veliki javnozdravstveni problem protiv kojeg je važno provoditi mjere primarne prevencije. Nefarmakološke mjere obuhvaćaju redovito pranje ruku, održavanje socijalne distance i redovito provjetravanje prostorija, dok je od farmakoloških mjera najznačajnije cijepljenje protiv poznatih uzročnika pneumonije. U Hrvatskoj se provodi obavezno cijepljenje protiv pneumokoka, tuberkuloze, *Haemophilus influenzae* tip B, *Bordetella pertussis* i ospica (6).

U zemljama koje su uvele konjugirano sedmerovalentno pneumokokno cjepivo (PCV7) bilježi se značajan pad incidencije bolnički zbrinutih pneumonija u dječjoj dobi. Unatoč tome, stope komplicirane upale pluća u dječjoj populaciji porasle su tijekom posljednja dva desetljeća. Nekrotizirajuća pneumonija još uvijek je rijedak ishod pneumonija stečenih u zajednici te se razvija u manje od 1% slučajeva, ali od 90-ih godina 20. stoljeća njena incidencija je višestruko porasla i danas iznosi 5-15/100 000 (3). To se pripisuje tome što PCV7 cjepivo ne štiti protiv serotipova karakterističnih za nekrotizirajuću pneumoniju kao što su 3, 5, 7F i 19A. Nastavak visoke incidencije, pa čak i porast nakon uvođenja 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV13) koje obuhvaća navedene serotipove studije prepisuju svojevrsnom „serotipskom shiftu“ u korist pneumokoka 3 te slabom djelotvornošću PCV13 cjepiva na taj soj (7).

2.2. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza nekrotizirajuće pneumonije u djece uključuje složeno međudjelovanje čimbenika mikroorganizama, imunološkog odgovora domaćina i oštećenja tkiva. Infekcija obično počinje inhalacijom ili aspiracijom bakterija koje dopijevaju do nižih dijelova dišnog sustava. Kod podložnih pojedinaca bakterije izbjegnu obrambene mehanizme dišnog sustava domaćina što dovodi do kolonizacije i posljedične infekcije. Bakterijska invazija uzrokuje upalni odgovor karakteriziran otpuštanjem pro-upalnih citokina kao što su interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), i tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- α). Navedeni citokini privlače i aktiviraju neutrofile i makrofage koji potom infiltriraju zahvaćeno tkivo pluća. Jaki upalni odgovor, u kombinaciji sa otpornošću pojedinih bakterijskih sojeva i otpuštanjem bakterijskih toksina dovodi do destrukcije tkiva i nekroze. Nekrotično tkivo pruža povoljno okruženje za proliferaciju bakterija i dodatno pogoršava upalni odgovor što dovodi do stvaranja apcesa (8).

Početni upalni odgovor pomaže u kontroli i uklanjanju invazivnih bakterija. Međutim, u nekim slučajevima, imunološki odgovor može postati neuravnotežen, što dovodi do pretjerane upalne kaskade i oštećenja tkiva. Na ovu pojavu mogu utjecati genetski čimbenici, imunološki status domaćina i čimbenici bakterijske virulencije. Također, zbog hipoperfuzije zahvaćenih segmenata pluća onemogućeno je adekvatno dopiranje antibiotika do zahvaćenog tkiva što vodi k nekontroliranoj infekciji i još većoj destrukciji plućnog parenhima (4).

Najčešći uzročnici nekrotizirajuće pneumonije su *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella pneumoniae*. Rijetki uzročnici su *Haemophilus influenzae*, skupina *Streptococcus anginosus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae* uz anaerobe poput *Fusobacterium nucleatum* i *Bacteroides fragilis*, *Mycobacterium tuberculosis* i vrlo rijetko gljive poput *Aspergillus sp.* i *Histoplasma capsulatum*. Najčešći uzročnik u djece je *Streptococcus pneumoniae* (9). Virusne infekcije iznimno rijetko su jedini uzročnik kod razvoja nekrotizirajuće pneumonije. Obično se događa bakterijska superinfekcija na prethodnu virusnu infekciju uzrokovanu *rhinovirus-om*, *influenza-om*, *parainfluenza-om* i humanim *coronavirusom* NL63 (3).

2.2.1. Streptococcus pneumoniae

Kod pneumokoka možemo izdvojiti sojeve 3 i 19A kao češće uzročnike nekrotizirajuće pneumonije. Glavni virulencijski faktor pneumokoka 3 je njegova debela kapsula koja se snažno odupire opsonofagocitozi i izaziva izražen upalni odgovor, uključujući intenzivnu neutrofilnu infiltraciju sa supurativnom nekrozom. Za razliku od njega, soj 19A ima slabiju kapsulu, ali posjeduje veći invazijski potencijal i čestu rezistenciju na antibiotike (3).

2.2.2. Staphylococcus aureus

S. aureus eksprimira površinske proteine koji posreduju u adherenciji i oštećuju lokalnu obranu, dok kasnije u infekciji izlučeni egzotoksini ometaju epitelne barijere i odgovor imunoloških stanica, čime se olakšava invazija tkiva. Nedavna istraživanja povezuju sojeve koji izražavaju faktor virulencije, Panton-Valentine leukocidin (PVL), s teškim oblicima ove bolesti u prethodno zdrave djece i odraslih (10). PVL je egzotoksin koji stvaranjem pora na staničnim membranama uništava imunološke stanice što dovodi do potencijalnog otpuštanja štetnih proteaza u okolna tkiva. Sojevi koji stvaraju PVL egzotoksin često su i meticilin-rezistentni (MRSA) sojevi što dodatno otežava eradikaciju ovog patogena.

2.3. Patologija

Bakterijske pneumonije karakterizirane su eksudacijom neutrofila u alveole. Ovisno o proširenosti upale razlikuju se bronhopneumonija i lobarna pneumonija. Lobarna pneumonija je klasični oblik bakterijske pneumonije koji se sastoji od četiri stadija: kongestija s edemom, crvena hepatizacija, siva hepatizacija i stadij rezolucije. U stadiju kongestije s edemom mikroskopski je moguće vidjeti ispunjene i proširene kapilare i alveole ispunjene tekućinom u kojoj se mogu pronaći rijetki neutrofili. Pluća su teška, edematozna i crvena. U stadiju crvene hepatizacije pluća postaju suha i čvrste konzistencije, a mikroskopski su vidljivi brojni neutrofili, eritrociti i limfociti u alveolama. U sljedećem stadiju koji se naziva stadij sive hepatizacije pluća postaju sive boje na presjeku, a u

alveolama se pojavljuju makrofagi. U krajnjem stadiju rezolucije, pluća počinju poprimiti normalan izgled. Mikroskopski, makrofagi u potpunosti zamjene neutrofile. Naposljetku alveole poprime svoj prvotni oblik, makrofagi nestanu, a pluća se ponovno ispune zrakom (11).

2.4. Klinička prezentacija

Uobičajena klinička prezentacija tipične pneumonije, koja je posljedica bakterijske infekcije, očituje se vrućicom, zaduhom, produktivnim kašljem i boli u prsima. Za razliku od tipičnih, atipične pneumonije, koje mogu biti uzrokovane virusima, mikoplazmom, klamidijom ili riketsijom, klinički se očituju blažim simptomima uz suhi kašalj (11). Vrijeme koje protekne od razvoja simptoma pneumonije do hospitalizacije proteže se u rasponu od nekoliko dana do 1 tjedan (12). Kod razvoja nekrotizirajuće pneumonije karakteristično je perzistiranje i pogoršavanje simptoma unatoč antimikrobnom liječenju što se očituje perzistentnom vrućicom, respiratornim distresom i kliničkim znakovima progresivne pneumonije. U usporedbi s nekomplikiranom pneumonijom, bolesnici s nekrotizirajućom pneumonijom imaju ozbiljniji klinički tijek, dulje trajanje vrućice i dužinu liječenja i veću smrtnost. Također, češća je pojava ekstrapulmonalnih komplikacija kao što su septički šok, respiratorno zatajenje i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) te plućne komplikacije kao što su pleuralni izljev, pleuralni empijem, pitoraks , pneumotoraks, piopneumotoraks i BPF (13).

2.5. Dijagnostika

Na dijagnozu nekrotizirajuće pneumonije potrebno je posumnjati kod djeteta s pneumonijom čije se stanje ne popravlja ni nakon 72 sata od početka antibiotskog liječenja (3). U dijagnostici se koriste razne laboratorijske, mikrobiološke i radiološke pretrage.

2.5.1. Laboratorijski nalazi

Od laboratorijskih pretraga u dijagnostici izvanbolničke upale pluća najčešće se rabe kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS) i mjerenje reaktanata akutne faze upale. Reaktante akutne faze upale kao što su brzina sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i serumski prokalcitonin ne treba rutinski mjeriti kod ambulantno liječene djece, za razliku od bolnički liječene djece gdje pomažu u praćenju dinamike upale što nam govori o uspješnosti liječenja te može utjecati na odluku o izboru terapije (6).

Broj leukocita (WBC) i razina CRP-a uobičajeni su upalni markeri. Povećani WBC ($\geq 15,1 \times 10^9/L$) i CRP ($\geq 121,5 \text{ mg/L}$) mogu imati prediktivni značaj i ukazuju na teže stanje bolesnika. Laktat dehidrogenaza (LDH), kao marker raspada stanica, otpuštaju stanice koje prolaze kroz primarnu ili sekundarnu nekrozu. Nalaz razine LDH u pleuralnoj tekućini veće od 1000 U/L, i razine LDH u serumu veće od 353,5 U/L upućuju na nekrotizirajuću pneumoniju. Kombinacija prisutnosti nezrelih polimorfonukleara u perifernoj krvi i visoke razine CRP-a ($>12 \text{ mg/dL}$) prepoznata je kao neovisni prediktor pojave nekroze i/ili apscesa uzrokovanog pneumokokom (13). Razina serumskog albumina općeniti je pokazatelj težine stanja bolesnika, a istraživanja pokazuju da je hipoalbuminemija pri prijemu uobičajena u pedijatrijskoj jedinici intenzivne njege i dobar je pokazatelj smrtnosti (14). Rezultati istraživanja pokazuju da je serumski albumin manji od 30,8 g/L nezavisan faktor rizika za masivnu nekrozu u usporedbi s blagom i umjerenom nekrozom (15). Stoga je pacijentima sa nekrotizirajućom pneumonijom važno rutinski mjeriti serumski albumin.

2.5.2. Mikrobiološka obrada

Potvrda uzročnika kod teških i progresivnih pneumonija važna je kako bi se mogla odrediti ispravna antibiotska terapija. Bojanje uzorka sputuma po Gramu najjednostavnija je, ali i vrlo nepouzdana metoda. Rezultat kulture sputuma također nije pouzdan zbog česte kontaminacije orofaringealnom florom. Hemokultura iz periferne krvi kod sumnje na bakterijemiju, kultura pleuralne tekućine kod pleuralnog izljeva i bioptat inficiranog plućnog tkiva daju najpouzdanije

rezultate za postavljenje bakteriološke dijagnoze nekrotizirajuće pneumonije (14). Kod pojave pleuralnog izljeva preporuča se učiniti i PCR test na pneumokokne antigene i izljev. Smjernice ne preporučuju serološko dokazivanje antigena pneumokoka u urinu zbog čestih lažno pozitivnih testova, koji uglavnom ukazuju na kolonizaciju pneumokokom (6). Općenito, rezultati mikrobiološke obrade kod ove bolesti relativno su nepouzdana sa dobivanjem pozitivnih rezultata u 8-55% slučajeva (3).

2.5.3. Radiološke pretrage

Dijagnoza nekrotizirajuće pneumonije uglavnom se postavlja na temelju radioloških snimki.

2.5.3.1 Radiografija

Na rendgenogramu (RTG) prsnog koša obično se vidi konsolidacija koja potvrđuje pneumoniju. Patološki, konsolidacija predstavlja eksudat ili drugi produkt bolesti koji zamjenjuje alveolarni zrak, zbog čega se pluća doimaju čvrsta. U slučaju razvoja nekrotizirajuće pneumonije moguće je uočiti eventualne komplikacije kao što su empijem, BPF, pleuralni izljev ili pneumotorax. Uočene komplikacije rijetko su dovoljan dokaz za postavljenje dijagnoze nekrotizirajuće pneumonije. Koristeći samo RTG prsnog koša od slikovnih pretraga moguće je postaviti dijagnozu u 27-41% slučajeva (16). Slaba osjetljivost rendgenskih snimaka prsnog koša rezultat je kavitetnih lezija ispunjenih tekućinom nakon likvefakcijske nekroze koje imaju isti denzitet kao i susjedna konsolidirana pluća. Lezije postaju vidljivije kasnije u tijeku bolesti kada nekrotična tekućina otječe u komunicirajuće bronhije i bude zamijenjena plinom (3).

2.5.3.2. Kompjuterizirana tomografija (CT)

Kontrastni CT prsnog koša je zlatni standard u dijagnostici nekrotizirajuće pneumonije. Ključne dijagnostičke značajke su slaba ili odsutna vaskularnost, gubitak plućne arhitekture i formiranje kaviteta (3). Kako pluća prolaze kroz daljnju likvefakcijsku nekrozu, višestruke male šupljine mogu se spojiti i formirati veće šupljine, uključujući plinom ispunjene pneumatocele koje se razvijaju u kasnijim fazama bolesti (37).

2.5.3.3. Ultrasonografija

UZV prsnog koša je učinkovit način otkrivanja parenhimskih lezija, pleuralnog zadebljanja i pleuralnog izljeva kod nekrotizirajuće pneumonije. Njegova prednost nad CT-om je ekonomičnost, široka dostupnost i ne izlaganje djeteta ionizirajućem zračenju. Doppler UZV-om moguće je uočiti oslabljenu perfuziju pluća što je snažan rani prediktor masivnih nekrotičnih promjena (13).

2.6. Liječenje

2.6.1. Antimikrobno liječenje

U skladu sa smjernicama objavljenima u Hrvatskom liječničkom vjesniku 2017. (2), liječenje pneumonije treba započeti odmah nakon postavljene dijagnoze. S obzirom da je u većini slučajeva uzročnik nepoznat na početku bolesti, liječenje se započinje empirijski. Antibiotik izbora ovisi o procjeni težine bolesti i procjene rizika koji se odnosi na stanje i dob bolesnika. Kod bolesnika s blagom kliničkom slikom mlađih od 65 godina liječenje je ambulantno peroralnim antibiotikom. Antibiotik izbora za tipične pneumonije kod ovih bolesnika je amoksicilin, dok se za atipične

koristi azitromicin. Kod bolesnika starijih od 65 godina ili mlađih s komorbiditetima ordinira se ko-amoksiklav. Ako unutar 72 sata od primjene amoksicilina ne dođe do poboljšanja simptoma, on se zamjenjuje s nekim od makrolida ili doksiciklinom jer se vjerojatno radi o atipičnoj pneumoniji. Bolesnici sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti zahtijevaju hospitalizaciju i liječenje parenteralnim antibiotikom. Preporuča se korištenje kombinacije beta-laktamskog antibiotika s makrolidom ili respiratornim fluorokinolonom. Vrlo teške pneumonije zahtijevaju zbrinjavanje bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja, a terapija izbora je kombinacija parenteralnog beta laktama (najčešće ko-amoksiklava) i makrolida (azitromicina). Kod teške pneumonije s procjenjenim rizikom od *P.Aeruginosa* koristi se kombinacija piperiklin-tazobaktam + ciprofloksacin. U slučaju dokaza uzročnika terapija se preusmjerava ciljano prema tom uzročniku, a kod dostupnog antibiograma provodi se liječenje prema dobivenim rezultatima antibiograma.

Uzimajući u obzir lokalnu epidemiološku situaciju, na područjima s visokom prevalencijom višestruko rezistentnog pneumokoka ili MRSA, u terapiju se obično dodaje vankomicin. Istraživanja pokazuju kako je teško postići zadovoljavajuću terapijsku koncentraciju vankomicina u krvi kod djece i da slabo prodire u tkivo pluća te ga se ne bi smjelo koristiti samostalno, već u kombinaciji s drugim antibioticima (17). Dodavanje antibiotika kao što su linezolid, klindamicin ili rifampicin koji mogu inhibirati sintezu proteina, a samim time i proizvodnju toksina, može rezultirati boljim ishodima za bolesnike s infekcijama *S. aureus*-om i pruža se kao alternativa vankomicinu (18).

2.6.2. Kirurško liječenje

U većini slučajeva nekrotizirajuća pneumonija u djece može se uspješno izliječiti konzervativno; antibioticima i mjerama intenzivnog liječenja ukoliko je potrebno. Ipak, kod nekih bolesnika potrebno je učiniti operativni zahvat. Trenutno ne postoje čvrste, dobro utemeljene indikacije za kirurško liječenje te je čak i iskusnim timovima vrlo teško donijeti odluku. Kasni početak kirurškog liječenja može dovesti do pogoršanja infekcije i razvoja komplikacija. Stoga se preporučuje operativni zahvat planirati učiniti u ranijim stadijima dok je bolest još uvijek lokalizirana. Neki od

kriterija za kirurško liječenje su: perzistentna vrućica usprkos antibiotskoj terapiji, sepsa, perzistentni respiratorni distres i CT nalazi koji odgovaraju nekrotizirajućoj pneumoniji s komplikacijama kao što su pleuralni empijem i BPF (19,20). Odabir kirurškog zahvata kod liječenja nekrotizirajuće pneumonije ovisi o opsegu zahvaćenosti pluća i prisutnim komplikacijama. Moguće je učiniti drenažu apscesa, dekortikaciju, debridman, resekcije pluća različitog opsega i operaciju zatvaranja BPF. Odabir opsega resekcije ovisni o veličini zahvaćanja plućnog tkiva i okolnih struktura. Koriste se klinasta resekcija, segmentektomija, lobektomija i pneumonektomija (3, 4, 20, 21).

2.6.2.1. Pleuralna drenaža

Osnovni cilj pleuralne drenaže je evakuacija sadržaja iz pleuralnog prostora kako bi se omogućila normalna kardiorespiratorna funkcija. Nakon evakuacije sadržaja postiže se normalna reekspanzija pluća i otklanja se mogući pomak medijastinuma u stranu. Sadržaj kojeg je potrebno evakuirati iz pleuralnog prostora može biti zrak, krv ili druge tekućine koje mogu biti transudat ili eksudat. Indikacije za pleuralnu drenažu su pneumotoraks (koji onemogućuje ekspanziju pluća za više od 20%, simpomatski, tenzijski ili pneumotoraks nastao zbog traume), hematotoraks, pleuralni izljev, empijem, bronhopleuralna fistula te zbrinjavanje nakon učinjene torakotomije (22). Pleuralni dren moguće je postaviti putem troakara, Seldingerovom metodom ili kirurškom tehnikom. Često se koristi u preoperativnoj pripremi kod prisutnosti sadržaja u pleuralnom prostoru.

Kako indikacije za postavljanje pleuralnog drena odgovaraju čestim komplikacijama nekrotizirajuće pneumonije, pleuralna drenaža se vrlo često koristi u liječenju i preoperativnoj pripremi ovih bolesnika. Istraživanja opisuju kako 92,3 – 93,5 % bolesnika s nekrotizirajućom pneumonijom zahtijeva preoperativnu pleuralnu drenažu. Kao najčešće indikacije opisuju se pneumotoraks, pleuralni izljev i pleuralni empijem. Prosječno trajanje preoperativne drenaže iznosilo je 9-11 dana (4,23).

2.6.2.2. Dekortikacija

Dekortikacija je kirurška procedura kojom se uklanja zadebljani, fibrozni sloj s površine pleure. Na taj se način omogućuje adekvatna ekspanzija pluća i uspostavlja se normalna kardiorespiratorna funkcija. Opće indikacije za ovu proceduru uključuju zadebljanje pleure, hematotoraks, empijem i tumori pleure. Operativni zahvat obuhvaća eksciziju debele fibrinozne kore koja djeluje restriktivski i prekriva pluća, stijenku prsnog koša ili ošit. Restriktivni fibrinozni sloj je fibroblastnog podrijetla i nastaje zbog urastanja fibroblasta tijekom uznapredovale upalne reakcije. Osim fizičkog uklanjanja restrikcije i omogućavanja ekspanzije pluća, ovom kirurškom procedurom otklanja se i izvor infekcije te se prevenira deformacija uzrokovana fibrotoraksom (24).

S obzirom da se indikacije za dekortikaciju preklapaju sa čestim komplikacijama nekrotizirajuće pneumonije, ne čudi što se ovaj operativni zahvat često koristi kod liječenja ove bolesti. Prema provedenim retrospektivnim istraživanjima, dekortikacija je bila kirurška procedura izbora kod 28 - 47,8% djece. Prilikom zahvata dekortikacije najčešće se radi i debridman pluća (79-90%). U ostalim slučajevima radi se dekortikacija uz resekciju pluća (4, 20).

Zahvat je moguće učiniti koristeći posterolateralnu torakotomiju ili VATS.

2.6.2.2.1. Otvorena torakotomija

Rez na koži učini se između spinoznog nastavka i vrha lopatice i nastavlja se prema dolje oko 5 cm. Rez se produbljuje elektrokauterom. Latissimus dorsi i serratus anterior razdijele se pomoću elektrokautera što omogućuje direktan pristup interkostalnim prostorima. Ulaz u prsnu šupljinu ostvaruje se kroz peti ili šesti prostor. Kod ulaza u prsnu šupljinu, interkostalni mišići se razdvajaju elektrokauterom na gornjoj granici donjeg rebra zaobilazeći neurovaskularni snop koji se nalazi u gornjem dijelu interkostalnog prostora. Ukoliko su interkostalni prostori tijesni, odnosno rebra gusto posložena, moguće je napraviti resekciju rebra. Nakon ulaska u ekstrapleuralni prostor vizualizira se i uklanja zadebljana fibrozna kora (24).

2.6.2.2.2. VATS

Dekortikacija koristeći VATS obično se izvodi prednjim pristupom. Koriste se tri otvora koji se postavljaju prema potrebi operacije i želji kirurga. U jedan otvor umeće se videotorakoskop kojim se vizualizira mjesto ekscizije. Zadebljana fibrozna kora se izreže, najčešće uz pomoć kautera s kukastim nastavkom te se ukloni uz pomoć sukcijske kanile (24).

2.6.2.3. Debridman bez dekortikacije

Plućni debridman je kirurška tehnika uklanjanja nekrotičnog tkiva od zdravog plućnog parenhima. Koristi se kod uklanjanja lokaliziranih nakupina gnoja ili nekrotičnog tkiva. Cilj je ukloniti inficirano i mrtvo tkivo i na taj način suzbiti daljnje napredovanje infekcije, uz očuvanje vitalnog tkiva pluća. U usporedbi s dekortikacijom, plućni debridman je zahvat manjeg opsega, uz nižu perioperativnu smrtnost i manju stopu komplikacija. Istraživanja pokazuju kako se debridmanom bez dekortikacije dobiva nešto slabija reekspanzija pluća (18%), ali uz niže stope smrtnosti i manji rizik od komplikacija za vrijeme operacije (25).

Zahvat se obično izvodi uz pomoć VATS-a koristeći dva ili tri otvora. Manji, donji otvor se koristi za kameru, dok se ostali otvori koriste za kirurške instrumente. Ukoliko postoji izljev, on se u cijelosti drenira, a nakon toga pluća se mobiliziraju sa stijenke prsnog koša kombinacijom tupe disekcije i dijatermije za guste priraslice. Za uklanjanje fibroznih ostataka i nekrotičnog tkiva može se koristiti Foersterova hvataljka. Na kraju zahvata prsna šupljina se obilno ispiru otopinom betadina. Ukoliko se VATS-om ne može postići željeni debridman i ekspanzija pluća, moguće je učiniti konverziju na otvorenu torakotomiju (26).

2.6.2.4. Resekcija pluća

Resekcija pluća je operativni zahvat uklanjanja dijela ili cijelog plućnog krila. Indikacije za resekciju mogu biti maligna i benigna stanja te traumatska ozljeda pluća. Kod malignih stanja to

mogu biti primarni ili metastatski karcinomi pluća. Od benignih stanja moguća indikacija za resekciju mogu biti plućne ciste i bule, bronhiektazije, infektivne bolesti pluća i kronična opstruktivna plućna bolest. Kod infektivnih plućnih bolesti, zahvat resekcije pluća planira se u slučaju perzistiranja bolesti unatoč optimalnom kliničkom liječenju i u slučaju prisutnosti empijema, hemoptize i BPF (27).

Resekcija može biti različitog opsega, pa se tako razlikuju klinasta resekcija, segmentektomija, lobektomija i pneumonektomija. Donošenje odluke o opsegu resekcije ovisi o veličini, tipu i lokalizaciji same lezije. Zahvat je moguće učiniti koristeći torakotomiju ili VATS (28, 29).

Segmentektomija je anatomske uklanjanje plućnog segmenta skupa s pripadajućim arterijama, venama i elementima dišnog puta. Lobektomija je anatomske uklanjanje čitavog plućnog režnja. Kod anatomskih resekcija učine se ligature na pripadajućim plućnim arterijama, venama i bronhima ili manjim bronhalnim elementima. Pneumonektomija je uklanjanje čitavog plućnog krila (30).

Klinasta resekcija je neanatomske uklanjanje dijela pluća, što znači da se zahvaćene krvne žile i manji dišni puteve pojedinačno ne seciraju niti podvezuju. Zahvat se sastoji od uklanjanja dijela pluća nalik na krišku pite koji obuhvaća ciljnu leziju. Za resekciju se obično koristi linearni stapler. Istraživanja ovu metodu opisuju kao sigurnu i učinkovitu za uklanjanje manjih, lokaliziranih, infektivnih lezija uz nisku stopu komplikacija od 8,6 % (31).

Resekcija pluća kod djece s nekrotizirajućom pneumonijom se koristi kod kompliciranih i teških slučajeva. Ne postoje točno definirane indikacije za odabir resekcije pluća ispred drugih opcija kirurškog liječenja. Svakom slučaju se pristupa individualno, a odluku obično donosi multidisciplinarni liječnički tim. Resekcija pluća potrebna je kod 46-72% kompliciranih slučajeva koji se liječe u tercijarnim centrima. U većini centara najviše se koristi lobektomija, dok neki centri preferiraju klinastu resekciju. Pneumonektomija se izvodi vrlo rijetko te čini 1,8-5,6% zahvata (4,20,21). Zabrinjava podatak kako se je broj djece s nekrotizirajućom pneumonijom koja zahtijevaju resekciju pluća u zadnjih nekoliko godina značajno povećao. Ipak, kod većine pacijenata (64,8%) resekcija dovodi do značajnog poboljšanja plućne funkcije s normalnim nalazima spirometrije (32).

2.6.2.5. Zbrinjavanje BPF

BPF je abnormalna komunikacija između bronha i pleuralnog prostora. Najčešće nastaje zbog destrukcije inficiranog plućnog parenhima zbog upalne reakcije u teškim infekcijama, kao komplikacija karcinoma pluća ili kao komplikacija operacija kao što su resekcija pluća, dekortikacija i transplantacija pluća. BPF karakterizira visoka smrtnost (18-50%) i zahtjevno kirurško zbrinjavanje (32). Koriste se razne kirurške tehnike kao što su primarno zbrinjavanje poprečnim šavom, pokrivanje defekta odgovarajućom zakrpom, korištenje tkivnih režnjeva kod rekonstrukcije, bronhoskopsko postavljanje valvule, stenta ili okludera, korištenje fibrinskog ljepila ili drugih vrsta brtvila. Kao indikacija za kirurški zahvat uzima se veličina fistule veća od 8 mm ili ako se stanje pacijenta ne popravlja unatoč pleuralnoj drenaži i mjerama konzervativnog liječenja (32,33,34,35).

Kod primarnog zbrinjavanja poprečnim šavom opisano je korištenje polidioksanonskog resorptivnog šava debljine 3/0. Zahvat se sastoji od debridmana nekrotičnog tkiva oko same fistule i manualne reparacije okolnog vitalnog tkiva šavima. U nekim slučajevima bila je potrebna dodatna resekcija pluća proksimalno od lokalizacije BPF. U slučaju većih defekata tkiva za rekonstrukciju se mogu koristiti peteljkasti režnjevi (33).

U literaturi se opisuje uspješno korištenje peteljkastog perikardijalnog režnja i fibrinskog ljepila za zbrinjavanje BPF. Unutar godinu dana od zahvata, u grupi od 10 pacijenata kod kojih se je koristio peteljkasti parikardijalni režanj uspostavljeno je zaliječenje fistule u 100% slučajeva. U kontrolnoj grupi kod koje je korištena mioplastika, uspješnost je bila 67% (32).

Kako bi se izbjegli rizici invazivnog torakokirurškog zahvata, u novije vrijeme razvile su se tehnike bronhoskopskog zatvaranja BPF. Jedna o češće primjenjivanih tehnika je postavljanje endobronhalne valvule. Uz pomoć fleksibilnog torakoskopa vizualizira se točno mjesto BPF. Mjerenjima protoka zraka odredi se dišni put izbora za implantaciju valvule. Zatim se koristeći fleksibilni kateter, zamotana valvula dostavlja na ciljno mjesto prolazeći kroz radni kanal bronhoskopa. Na ciljnom mjestu valvula se odmotava i učvrsti. Pošto valvula propušta zrak samo u jednom smjeru, njenim postavljanjem onemogućava se istjecanje zraka u pleuralni prostor. Istraživanja pokazuju uspješnost ove tehnike od 73,1% (36).

3. ZAKLJUČAK

Nekrotizirajuća pneumonija je teška bolest s brojnim komplikacijama koja može završiti smrtnim ishodom. Bolest obično zahvaća prethodno zdravu djecu pa je teško predvidjeti koja djeca su pod rizikom za razvijanje nekrotizirajuće pneumonije. Klinička slika nekrotizirajuće pneumonije vrlo je nespecifična te se isprva ne razlikuje od nekomplicirane upale pluća. Dijagnostika je također složena zbog teškog dobivanja potvrde uzročnika i nespecifičnim radiološkim snimkama. Dijagnoza se uglavnom postavlja radiološki uz pomoć CT-a dok je bolest već prilično uznapredovala.

Liječenje ove bolesti izrazito je kompleksno i zahtijeva angažman multidisciplinarnog liječničkog tima. U većini slučajeva moguće je postići potpuno izlječenje konzervativnim liječenjem antibioticima uz suportivne mjere. Ipak, kod težih slučajeva ne dolazi do poboljšanja stanja unatoč antibiotskom liječenju i potrebno je kirurško liječenje. Zabrinjava podatak da se u zadnjih desetak godina bilježi višestruki porast učestalosti i češća potreba za kirurškim liječenjem. Odluku o početku kirurškog liječenja iznimno je teško donijeti te ne postoje konkretne smjernice koje bi odredile kada izvesti operativni zahvat i za koju vrstu zahvata se odlučiti. Sva saznanja o kirurškom liječenju ove bolesti dolaze od istraživanja provedenih u pojedinim centrima čiji se kriteriji za operativni zahvat i odabir samog zahvata mogu dosta razlikovati. Sve metode kirurškog liječenja predviđene za zbrinjavanje nekrotizirajuće pneumonije sa sobom nose visoki rizik s brojnim mogućim komplikacijama. Ipak, ako se odugovlači s donošenjem odluke, bolest može dodatno progredirati uz razvijanje komplikacija koje će dodatno narušiti bolesnikovo stanje što će tražiti opsežniji kirurški zahvat.

Dakle, radi se opasnoj bolesti koja može završiti fatalno, koja zahvaća prethodno zdravu djecu i ima nespecifične simptome uz teško postavljanje dijagnoze. U slučaju neuspjeha konzervativne terapije potrebno je donijeti odluku o kirurškom liječenju. Interes za ovu bolest porastao je njenim nedavnim porastom incidencije. Brojni svjetski centri opisuju različite kirurške metode za zbrinjavanje nekrotizirajuće pneumonije i svakim novim istraživanjem i saznanjima raste sigurnost i efektivnost kirurškog liječenja ove bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja i

prospektivne studije kako bi se uspostavile standardizirane smjernice i precizirale indikacije za kirurško liječenje, što bi u konačnici poboljšalo ishode za djecu s nekrotizirajućom pneumonijom.

4. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Tomislavu Luetiću na prilici, pomoći i strpljenju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

Također, zahvaljujem svim profesorima, liječnicima, kolegama i prijateljima s Medicinskog fakulteta.

5. LITERATURA

1. Lassi ZS, Padhani ZA, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged 2 to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art.
2. Kuzman, I., Rakušić, N., Čivljak, R., Puljiz, I., Kutleša, M., Topić i suradnici. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. *Liječnički vjesnik*. 2017; 139 (7-8)
3. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan)*. 2017 Jul 25;9:11
4. Carloni I, Ricci S, Rubino C, Cobellis G, Rinaldelli G, Azzari C, de Benedictis FM. Necrotizing pneumonia among Italian children in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Pulmonol*. 2021 May;56(5):1127-1135.
5. Bhutta ZA. Dealing with childhood pneumonia in developing countries: how can we make a difference? *Arch Dis Child*. 2007 Apr;92(4):286-8.
6. Community-acquired pneumonia in children Recommendations of the Croatian Society for Pediatric Pulmonology of the Croatian Medical Association. *Liječnički vjesnik*. 2021 Oct 17;143(9-10)
7. Carloni I, Ricci S, Rubino C, Cobellis G, Rinaldelli G, Azzari C, de Benedictis FM. Necrotizing pneumonia among Italian children in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Pulmonol*. 2021 May;56(5):1127-1135.
8. Puligandla PS, Laberge JM. Respiratory infections: pneumonia, lung abscess, and empyema. *Semin Pediatr Surg*. 2008 Feb;17(1):42-52
9. Krutikov M, Rahman A, Tiberi S. Necrotizing pneumonia (aetiology, clinical features and management). *Curr Opin Pulm Med*. 2019 May;25(3):225-232.
10. Loffler B, Niemann S, Ehrhardt C, et al. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2013;11:1041–1051.
11. Damjanov, I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4th edition. Zagreb: Medicinska naklada. 2022. 389-399.
12. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 May;18(3):246-52.

13. Chen Y, Li L, Wang C, Zhang Y, Zhou Y. Necrotizing Pneumonia in Children: Early Recognition and Management. *J Clin Med*. 2023 Mar 14;12(6):2256
14. Bekhit OE, Yousef RM, Abdelrasol HA, Mohammed MA. Serum Albumin Level as a Predictor of Outcome in Patients Admitted to Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Emerg Care*. 2021 Dec 1;37(12):e855-e860
15. Lease ED, Alexander BD. Fungal diagnostics in pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Dec;32(6):663-72.
16. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 May;18(3):246-52
17. Randolph AG, Xu R, Novak T, Newhams MM, Bubeck Wardenburg J, Weiss SL i suradnici. Pediatric Intensive Care Influenza Investigators from the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's Network. Vancomycin Monotherapy May Be Insufficient to Treat Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Coinfection in Children With Influenza-related Critical Illness. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 18;68(3):365-372.
18. Rouzic N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, Lina G, Nizou JY i suradnici; Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol*. 2010 May;48(5):1952-5.
19. Westphal FL, Lima LC de, Netto JCL, Tavares E, Andrade E de O, Silva M dos S da. Tratamento cirúrgico de crianças com pneumonia necrosante. *J bras pneumol*. 2010 Nov;36(6):716-23
20. Lai JY, Yang W, Ming YC. Surgical Management of Complicated Necrotizing Pneumonia in Children. *Pediatr Neonatol*. 2017 Aug;58(4):321-327.
21. Frybova B, Koucky V, Pohunek P, Cejnarova K, Coufal S, Kokesova A i suradnici; Lung Resection in Children with Necrotizing Pneumonia: Outcome and Follow-up. *Eur J Pediatr Surg*. 2022 Jun;32(3):280-286.
22. Kam AC, O'Brien M, Kam PC. Pleural drainage systems. *Anaesthesia*. 1993 Feb;48(2):154-61
23. Krenke, K., Sanocki, M., Urbankowska, E., Kraj, G., Krawiec, M., Urbankowski, T.,Kulus, M. Necrotizing Pneumonia and Its Complications in Children. *Pulmonary Infection*. 2014; 9-17.

24. Kumar A, Anand S. Lung Decortication. [Updated 2022 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564375/>
25. Kho P, Karunanantham J, Leung M, Lim E. Debridement alone without decortication can achieve lung re-expansion in patients with empyema: an observational study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2011 May 1;12(5):724-7.
26. Wilson H, Mohite P, Hall A, Anikin V. Timing and Efficacy of VATS Debridement in the Treatment of Parapneumonic Empyema. *Arch Pulmonol Respir Care*. 2016; 2(1): 016-019.
27. Wiedemann HP, Rice TW. Lung abscess and empyema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Apr;7(2):119-28.
28. Cheung KM, Al Ghazi S. Approach-related complications of open versus thoracoscopic anterior exposures of the thoracic spine. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008 Dec;16(3):343-7.
29. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:997.
30. Suzuki K, Saji H, Aokage K, Watanabe S, Okada M, Mizusawa J, i suradnici. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019 Sep;158(3):895-907.
31. Sun Y, Hou L, Xie H, Zheng H, Jiang G, Gao W, i suradnici. Wedge resection for localized infectious lesions: high margin/lesion ratio guaranteed operational safety. *J Thorac Dis*. 2014 Sep;6(9):1173-9.
32. Jabłoński S, Brocki M, Klejszmit P, Kutwin L, Wawrzycki M, Śmigieński J. Repair of postpneumonectomy bronchopleural fistula using pedicled pericardial flap supported by fibrin glue. *Int Wound J*. 2015 Apr;12(2):154-9.
33. Yang YH, Park SY, Kim HE, Park BJ, Lee CY, Lee JG, i suradnici. Postoperative bronchopleural fistula repair: Surgical outcomes and adverse factors for its success. *Thoracic Cancer*. 2022 May;13(9):1401-5.

34. Oki M, Seki Y. A customized, covered metallic stent to repair a postoperative bronchopleural fistula: a promising endobronchial approach. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(4):1088-1090.
35. Gogia P, Garg S, Bhatnagar T, Chopra K, Singuri R, Gildea M i suradnici. Management of bronchopleural fistula using Amplatzer duct occluder device. *Lung India.* 2023;40(1):86.
36. Song X, Gu Y, Wang H, Zhang L. The efficacy of endobronchial valves for the treatment of bronchopleural fistula: a single-arm clinical trial. *J Thorac Dis.* 2022 Mar;14(3):712-720.
37. Raos M, Marković J. Rijetki oblik obostrane pneumatocele u 19-mjesečnog djeteta A rare form of bilateral pneumatoceles in a 19-month-old child. *Medica Jadertina.* 2019;39(3-4):95-98.

6. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Virovitici 18. veljače 1999. godine.

Završio sam Osnovnu školu Ivane Brlić-Mažuranić u Virovitici koju sam predstavljao na županijskim natjecanjima iz matematike, fizike, geografije, kemije i tehničke kulture te sam ostvario plasmane na regionalna natjecanja iz matematike i državna natjecanja iz geografije i tehničke kulture.

Nakon toga upisao sam i završio prirodoslovno-matematički smjer Gimnazije Petra Preradovića u Virovitici koju predstavljam na županijskim natjecanjima iz matematike, fizike i geografije. Maturirao sam 2017. godine.

Iste godine upisao sam integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, smjer medicina. U nastavi na Medicinskom fakultetu sudjelovao sam kao demonstrator na kolegiju Kirurgija.

Koautor sam nekoliko sažetaka iz područja kirurgije i sudjelovao sam kao aktivni sudionik na nekoliko kongresa od kojih bih izdvojio „9. Hrvatski kongres dječje kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem“

Sa Veslačkom sekcijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu osvojio sam zlatnu medalju na sveučilišnoj ergometrijadi u mješovitoj štafeti 8x1000m.